

<https://helda.helsinki.fi>

Tunnistatko amiodaronin haittavaikutukset?

Salmela, Birgitta

2018

Salmela , B , Niiranen , J & Viitasalo , M 2018 , ' Tunnistatko amiodaronin haittavaikutukset? ' , Suomen lääkärilehti , Vuosikerta. 73 , Nro 17 , Sivut 1066-1069 . < <http://www.laakarilehti.fi/pdf/2018/SLL172018-1066.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/302441>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

BIRGITTA SALMELA
LKT, kardiologiaan erikoistuva
lääkäri, sisätautien erikoislääkäri

JUSSI NIIRANEN
LL, kardiologian erikoislääkäri

MATTI VIITASALO
professori, kardiologian ja
sisätautien erikoislääkäri

HUS, Meilahden sairaala,
Sydän- ja keuhkokeskus

Tunnistatko amiodaronin haittavaikutukset?

Amiodaroni on erittäin tehokas, mutta potentiaalisesti toksinen rytmihäiriölääke. Jokaisen potilaita hoitavan lääkärin tulee osata epäillä sen haittavaikutuksia. Niiden hoito ja amiodaronilääkityksen jatkaminen arvioidaan erikoissairaanhoidossa.

Amiodaroni on tehokkain rytmihäiriölääke vaikeiden kammio- ja eteisperäisten takyarytmioiden hoitoon, kun muu rytmihäiriölääkitys ei riitä tai ei sovellu käytettäväksi. Sen tärkein käyttöaihe on kammiotakykardian tai -värinän uusiutumisen estäminen sekä oireisen eteisvärinän estohoito sydänsairaudesta riippumatta.

Suuren riskin potilailla amiodaroni vähentää sydänperäisiä äkkikuolemia 10–19 % (1). Hoito aloitetaan erikoissairaanhoidossa, mutta myöhemmin hoidon seuranta voidaan ohjeistettuna siirtää myös perusterveydenhuoltoon. Amioda-

tila plasmassa saavutetaan sen sijaan vasta noin kahden kuukauden kuluttua.

Amiodaronin eliminaation puoliintumisaika on vastaavasti pitkä (25–100 päivää) pitkäaikaisen käytön jälkeen. Niinpä lääkkeiden yhteisvaikutusta tai amiodaronin haittavaikutusten voimistumista voi ilmetä vielä kuukausia hoidon lopettamisesta. Munuaisten vajaatoiminnassa amiodaronia voidaan käyttää normaaliannoksilla, mutta maksan vajaatoiminnassa lääke on vasta-aiheinen.

Hyvä potilasohjaus on tärkeää, jotta potilas osaa ongelmien ilmaantuessa ottaa ajoissa yhteyttä hoidosta vastaavaan yksikköön. Esitiedot ovat keskeisiä haittavaikutusta epäiltäessä. Poikkeava väsymys (hypotyreooosi, bradykardia, AV-johtumisen häiriö), tykytys (hypertyreoosi, rytmihäiriö), yskä tai hengenahdistus (keuhkotoksisuus), näköoire (silmät), painonlasku (hypertyreoosi), iho-oireet (aurinkoherkkyys, sinisyys, rakkulointi) ja tuntuohäiriöt tai lihasheikkous (perifeerinen neuropatia) voivat olla amiodaronin haittavaikutuksia (2–6) (taulukko 1). Turvakokeiden seurannalla pyritään toteamaan mahdolliset haittavaikutukset jo varhaisvaiheessa (taulukko 2).

Ekg ja rytmihäiriöt

Koska amiodaroni vaikuttaa sinus- ja eteis-kammiosolmukkeisiin, eteisiin, kammioihin ja johtoratoihin, sitä voidaan käyttää lähes kaikkien eteis- ja kammio-peräisten rytmihäiriöiden hoitoon (2). Se pidentää PQ-aikaa ja QT-aikaa (voi liittyä U-aaltoja). QT-ajan pidentyminen lähtötasoon verrattuna 10–20 % ei merkitse toksisuutta vaan kuvastaa lääkkeen farmakologista vaikutusta.

Lääkeaine estää myös kääntyvien karkien kammiotakykardiaa käynnistymästä. Siksi tällaista kammiotakykardiaa esiintyy vain harvoin (< 1 %, lähinnä suonensisäisessä käytössä), ellei

*Älä keskeytä kammioarytmian hoitoon
määrättyä amiodaronilääkitystä
konsultoimatta kardiologia.*

ronia käytti vuonna 2017 Suomessa noin 4 200 potilasta (www.kela.fi/kelasto).

Käyttöä rajoittavat amiodaronin vaikutuksen hidas alkaminen ja vaikutusten poikkeuksellisen hidas häviäminen (pitkäaikaisen käytön jälkeen 1–3 kk). Lisäksi amiodaronilla on merkittäviä haittavaikutuksia (2–4,6), jotka riippuvat annoksesta. Siksi hoidossa käytetäänkin pienintä tehokasta ylläpitoannosta (yleensä 100–200 mg päivässä; pienemmät annokset eteis- kuin kammio-peräisissä rytmihäiriöissä).

Amiodaroni sisältää runsaasti jodia ja aiheuttaa jodin kertymistä kudoksiin. Sen vakavimpia, potentiaalisesti letaaleja sivuvaikutuksia ovat rytmihäiriöt, keuhkofibroosi ja hepatiitti. Erityisen tärkeää on todeta keuhkokomplikaatiot, ennen kuin kehittyvät keuhkovaurioita.

Lääke imeytyy hitaasti, ja sen kudoshakuisuus on suuri erityisesti rasvakudokseen. Terveellinen vaikutus saavutetaan muutamassa päivässä – kahdessa viikossa. Pitoisuuden vakaa

TAULUKKO 1.

Amiodaronin keskeiset sivuvaikutukset, niiden oireet ja yleisiä hoitolinjoja (3,4).

Jokaisen potilaita hoitavan lääkärin tulisi tunnistaa mahdollinen haittavaikutus ja ohjata potilas erikoissairaanhoidon, joka vastaa sivuvaikutusten arviosta ja hoidosta sekä amiodaronihoidon jatkamisesta. Amiodaronilääkityksen lopetuksesta tulee aina konsultoida kardiologia, erityisesti jos käyttöaiheena on ollut kammioarytmioiden esto.

Kohde-elin	Haitta ja yleisyys	Oireet	Löydös	Hoito
Iho	Aurinkoherkkyys (25–75 %) Pigmentaatio (< 10 %) (palautuva)	Ihon punoitus, palaminen Sinertävä/ harmahtava ihonväri	Punoitus Nenä ja poskipää	Aurinkosuojaus Lääkitys voi jatkua oireettomalla
Kilpirauhanen	Hypotyreoosi (4–22 %)	Bradykardia, kylmänsieto ja aktiivisuus ↓, paino ↑	TSH ↑ T ₄ v, T ₃ v ↓	Amiodaronilääkityksen lopetus tai L-tyroksiinihoito
	Hypertyreoosi (2–12 %) (tyreotoksikoosi)	Rytmihäiriöt, angina pectoris, sydämen vajaatoiminta, paino ↓	TSH ↓ T ₄ v, T ₃ v ↑ (TPOAb, TSHRab)	Amiodaronilääkityksen lopetus, glukokortikoidi, tyreostaatti (joskus kilpirauhasen poisto)
Maksa	ALAT > 2 x normaalin yläraja (15–30 %)	Oireeton	ALAT, Bil, AFOS	Annoksen pienentäminen
	Akuutti hepatiitti	Maksan toimintahäiriö		Jos ALAT > 3 x normaalin yläraja tai todetaan akuutti tai krooninen hepatiitti: amiodaro- nilääkityksen lopetus
Keuhkot	Krooninen hepatiitti (< 3 %)	Hepatomegalia, kellerrys	Eosinofiilit + maksabiopsia	Amiodaronilääkityksen lopetus
	Interstitiaalinen pneumoniitti	Kuiva yskä, hengenahdistus, kuumeilu, pleurakipu, väsymys	Toimintakokeet Thorax, HRTT	Glukokortikoidi
Silmät	Kryptogeeninen organisoituva keuhkokuume	Ks. yllä, muistuttaa bakteerin aiheuttamaa keuhkokuumetta	Thorax, HRTT (biopsia)	Kuten yllä
	Haloilmiö (< 5 %) Sarveiskalvon mikro- kertymät (> 90 %) Optikusneuropatia (< 1 %)	Yleinen, erityisesti pimeällä Kirkkaassa valossa värikehiä tai näön hämärtymistä Voi edetä sokeutumiseen	Silmälääkärin arvio	Lääkitys voi jatkua Kuten yllä
Keskushermosto (3–30 %)	Ataksia, parestesia, perifeeri- nen polyneuropatia	Vapina, tuntohäiriö, muistihäiriö, uniäiriö	–	Lääkityksen lopetus Usein annosriippuvaisia, pääosin korjautuvia

TSH = tyreotropiini; T₄v = vapaa tyroksiini; T₃v = vapaa trijodityroniini; TPOAb = tyreoidaaperoksidaasi, vasta-aineet; TSHRab = TSH-reseptori, vasta-aineet; HRTT = keuhkojen ohutleikketietokonetomografia

KIRJALLISUUTTA

- 1 Sim I, McDonald KM, Lavori PW ym. Quantitative overview of randomized trials of amiodarone to prevent sudden cardiac death. *Circulation* 1997;96:2823–9.
- 2 Toivonen L, Viitasalo M. Amiodaroni: tehokkain ja ongelmallisin rytmihäiriölääke. *Duodecim* 1990;106:1352–61.
- 3 Epstein AE, Olshansky B, Naccarelli GV, Kennedy JJ Jr, Murphy EJ, Goldschlager N. Practical management guide for clinicians who treat patients with amiodarone. *Am J Med* 2016;129:468–75.
- 4 Roberts M. Clinical utility and adverse effects of amiodarone therapy. *AACN Adv Crit Care* 2010;21:333–8.

taustalla ole muita QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä tai vaikeaa elektrolyyttihäiriötä (2–4).

Sinusrytmiä amiodaroni hidastaa aina. Tällöin beetasalpaajan annos puolitetaan tai tarvittaessa sen käyttö lopetetaan. Amiodaroni voi myös aiheuttaa toisen tai kolmannen asteen AV-katkoksen. Tällöin sen käyttö lopetetaan tai potilaalle asennetaan tahdistin hidaslyöntisyyden hoitoon. Amiodaronilääkityksen aikana voi joskus esiintyä uusia rytmihäiriöitä tai rytmihäiriöt saattavat vaikeutua. Silloin on arvioitava, onko kyseessä lääkkeen tehottomuus vai lääkkeen proarytmisen vaikutus.

Kilpirauhasen toimintahäiriö

Kilpirauhasen toimintahäiriöt ovat amiodaronin yleisimpiä haittavaikutuksia, joita todetaan

n. 15–20 %:lla potilaista. Vajaatoiminta on yleisempää kuin liikatoiminta (taulukko 1) (3,5).

Hoidon alussa tyreotropiinin (TSH) ja vapaan tyroksiinin (T₄v) pitoisuudet voivat ohimenevästi suurentua ja vapaan trijodityroniinin (T₃v) pitoisuus pienentyä, mutta uusi tasapaino saavutetaan kolmen kuukauden kuluessa. Amiodaroni estää tyroksiinin muuttumista T₃v:ksi, ja siksi T₄v-pitoisuus pyrkii suurenemaan kolmella potilaalla neljästä. Potilas on yleensä eutyreoottinen, vaikka T₄v olisikin lievästi koholla. Kliininen hypotyreoosi hoidetaan tyroksiinilla, ja amiodaronilääkitystä voidaan tarvittaessa jatkaa.

Amiodaronin aiheuttama tyreotoksikoosi voi olla destruktiivinen tyreoidiitti (yleisempi; kilpirauhashormoneita vapautuu muuten normaalisti toimivasta rauhasesta) tai jodikuorman

TAULUKKO 2.

Suosittelut seurantakokeet amiodaronihoidon aikana.

Verikokeiden seuranta puolivuositain ensimmäisen vuoden jälkeen, jos hoito on toteutunut ongelmitta. Verenkuva kannattaa tarkistaa potilailta, joilla on antikoagulaatiohoito. Lievästi poikkeavat kilpirauhasarvot on syytä kontrolloida esimerkiksi 1–3 kk:n kuluttua ja 3 kk hoidon lopettamisesta.

Mukailtu kirjasta Airaksinen J, Aalto-Setälä K, Hartikainen J ym. toim. Kardiologia. 3., uudistettu painos 2016. Kustannus Oy Duodecim.

Tutkimus	Aloit	1 kk	3 kk	6 kk	12 kk	Jatko	Oireet
EKG (bradykardia, QT, AV-katkos)	X	X	X	X	X	12 kk	X
Keuhkojen toimintakokeet	X				X	12 kk	X
Sydän-keuhkokuva	X						X
Keuhkojen tietokonetomografia							X
Kilpirauhanen (TSH, T ₄ , T ₃)	X		X	X	X	6 kk	X
Maksa (ALAT, AFOS, Bil)	X	X	X	X	X	6 kk	X
Lipidit (Kol, trigly, LDL, HDL)	X				X	12 kk	X
Elektrolyytit, kreatiniini							
(hypo- tai hyperkalemia)	X		X	X	X	6 kk	X
Silmälääkäri							X

- 5 Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L, Aghini-Lombardi F, Martino E. Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. J Endocrinol Invest 2012;35:340–8.
- 6 Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, January CT. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 1997;30:791.
- 7 Papiris SA, Triantafyllidou C, Kolilekas L ym. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity. Drug-Safety 2010;33:539–58.
- 8 Wolkove N, Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity. Can Respir J 2009;16:43–48.

vaurioittaman kilpirauhasen hypertyreooosi tai näiden sekamuoto. Oireita saattaa olla vaikea tunnistaa, koska amiodaronin beetasalpaajavaikeus vaimentaa liikatoiminnan oireita.

Varfariinin käytön yhteydessä hypertyreooosissa esiintyy INR-arvojen nousua. Tyreotoksikoosi voi olla jopa henkeä uhkaava. Kun potilaalla on tyreotoksikoosi, amiodaronihoito lopetetaan ja konsultoidaan kardiologia rytmihäiriön, etenkin kammiooperaatioiden rytmihäiriöiden jatkohoidosta. Liikatoiminnan edellyttämän hoidon arvioi aina endokrinologia.

Keuhkotoksisuus

Amiodaronin vakavimpia haittavaikutuksia on sen keuhkotoksisuus. Keuhkovaurioita esiintyy arviolta 1–5 %:lla lääkkeen käyttäjistä (3,6–8). Hoitoon liittyy sekä suoria sytotoksisia että immunologisia keuhkoreaktioita. Tyypillisiä oireita ovat kuiva yskä, hengenahdistus, raskautuksessa ilmenevä hengenahdistus ja joskus kuumeilu ilman paikallistavaa oiretta. Interstitiaalinen pneumoniitti on tavallisin melko hyväennustein amiodaronin aiheuttama keuhkoreaktio (taulukko 1).

Keuhkovaurion epäily varhaisessa vaiheessa, amiodaronihoidon keskeytys ja 4–12 kuukauden kortisonihoito (40–60 mg prednisonia pie-

nenevin annoksin) ovat hoidon kulmakiviä. Amiodaronilääkityksen aloittamista uudelleen ei suositella.

Keuhkovauriolle altistavat suuri kumulatiivinen annos, yli 60 vuoden ikä, mahdollisesti aiempi keuhkosairaus – erityisesti keuhkofibroosi (pienentynyt keuhkoreservi) – ja rintakehän alueen kirurgia.

Keuhkovaurio voi ilmaantua jo parin viikon kuluttua hoidon alusta, mutta tavallisesti vasta kuukausien tai jopa vuosien hoidon jälkeen. Keuhkovaurioiden kehittymistä ei voida ennustaa keuhkofunktio tutkimuksilla, eivätkä muutokset ole spesifisiä amiodaronin keuhkotoksisuudelle. Keuhkovauriota on kuitenkin epäiltävä, jos keuhkofunktio heikentyy merkittävästi.

Keuhkovaurion diagnostiikka ja hoito kuuluvat keuhkolääkärille, mutta haittaa epäiltäessä korostuu avoterveydenhuollon valppaus.

Keuhko-oireita tai keuhkokudoksen vaurioon viittaavia keuhkofunktio tutkimustuloksia selvitetessä diagnostiikka pohjaa muiden syiden, kuten infektion, reumasairauden, keuhkoembolian ja sydämen vajaatoiminnan sulkemiseen pois. Tapaustapauksellisesti tutkitaan mm. valkosolujen erittelylaskenta (eosinofiilit voivat olla koholla eosinofiilisessa keuhkokuumeessa), tulehdusarvot, BNP (plasma brain natriuretic peptide) tai proBNP, keuhkokuva (uudet retikulaariset mattalasimaiset tai sekamuotoiset tiivistymät), keuhkojen ohutleike TT (HRTT) ja keuhkofunktio tutkimusten tulokset (epäspesifinen restriktio ja diffuusio- kapasiteetin pienentyminen). Bronkoalveolaarinen lavaatio (BAL) on tarpeen, jos diagnoosi on epävarma tai halutaan sulkea pois muita syitä.

Muut vaikutukset

Amiodaronihoitoon liittyy maksan sekä akuutin (jopa harvinaisen fataalin toimintavajauksen) että kroonisen toimintahäiriön riski alle 3 %:lla (3,4) (taulukko 1). Hoidon alussa maksa-arvot suurenevat lievästi ja ohimenevästi melko usein. Maksan toimintahäiriön merkit ovat monesti lieviä ja palautuvat yleensä, kun amiodaronilääkitys on lopetettu.

Pitkäaikaisessa käytössä pieniannoksisen amiodaronin maksatoksisuus ja gastrointestinaaliset sivuvaikutukset ovat verrattavissa lueläkkeeseen (3,6). Osalla potilaista lääkitys suu-

TAULUKKO 3.

Amiodaronin keskeisimmät muiden lääkkeiden metaboliaan kohdistuvat estovaikutukset, joiden takia toisen lääkkeen vaste tehostuu.

Metaboliareitti	Lääkeaine	Seuraus	Toimenpide
CYP 2C9	Varfariini	Varfariinin teho voimistuu, verenvuotoriski	Varfariinin annoksen pienentäminen (annoksen suurentaminen amiodaronilääkityksen loputtua) → tehostettu INR-seuranta!
	Fenytoiini	Fenytoiinin yliannostusriski, neurologiset oireet	Fenytoiinin annoslasku (pitoisuus) tarvittaessa
CYP 3A4	Siklosporiini	Siklosporiinipitoisuus suurenee	Siklosporiinin annoksen pienentäminen
	Statiinit	Simva-, atorva- ja lovastatiinin pitoisuus, lihastoksisuus +	Annoksen pienentäminen / ei CYP 3A4:n kautta metaboloituva statiini (pravastatiini)
P-glykoproteiinin substraatit	Digoksiini	Digitalispitoisuus ↑, bradykardia, AV-johtumishäiriö	Annoksen pienentäminen / digitalislääkityksen lopettaminen
	Dabigatraani	Dabigatraanipitoisuus ↑, vuotoriski	Annoksen pienentäminen / vaihto toiseen antikoagulanttiin

rentaa myös seerumin kolesterolin ja triglyseridipitoisuuksia sekä kreatiniiniarvoa.

Keskeiset yhteisvaikutukset

Amiodaronilla on useita merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa. Se voi estää toisen lääkeaineen metaboliaa, jolloin toisen lääkeaineen vaste voimistuu (taulukko 3). Erityisesti varfariinin annostarve vähenee n. 25 %, kun hoito amiodaronilla aloitetaan. Amiodaronilla hoidettavien potilaiden tulee lisäksi välttää mm. fluorokinoloneja. Amiodaronilääkitystä aloitettaessa ja lopetettaessa on tihennettävä varfariinin annosvasteen seurantaa INR-mittauksin annostarpeen muuttuessa.

Toisaalta amiodaronin oma aineenvaihdunta voi estyä. Tällöin amiodaronin vaste voimistuu ja sivuvaikutusten riski suurenee merkittävästi, jos potilas käyttää esimerkiksi CYP 3A4:n (greippimehu, HIV-proteasiinin estäjät, makrolidit, konatsoliryhmän sienilääkkeet) ja CYP 2C8:n (trimetopriimi, gemfibrosiili) estäjiä.

Rytmihäiriörisin vuoksi myös kaliumipitoisuus on pidettävänä normaalina hypokalemialle

altistavia lääkkeitä käytettäessä (diureetit, systeemiset kortikosteroidit ja mineralokortikoidit) (2–4).

Lopuksi

Amiodaronin käyttö edellyttää säännöllistä seurantaa hoidon turvallisuuden varmistamiseksi. Myös yleislääkärin tulee tarkistaa yhteisvaikutukset ja osata epäillä amiodaronin mahdollista haittavaikutusta. Tällöin on konsultoitava erikoislääkäriä ja herkästi ohjattava potilas erikoissairaanhoidon. Erityisesti kammioarytmian hoitoon määrättyä amiodaronilääkitystä ei tule keskeyttää konsultoimatta kardiologia. Potilaat on ohjeistettava hyvin amiodaronin haittavaikutuksista. Turvallisen lääkehoidon varmistamiseksi heille on nimettävä hoidosta vastaava taho. ●